

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-116266

(43)公開日 平成6年(1994)4月26日

(51)Int.Cl.⁵

C 0 7 D 473/18

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数2(全 4 頁)

(21)出願番号 特願平4-287151

(22)出願日 平成4年(1992)10月2日

(71)出願人 000004086

日本化薬株式会社

東京都千代田区富士見1丁目11番2号

(72)発明者 杉村 秀夫

東京都北区志茂3-29-16

(72)発明者 筑井 幸雄

東京都北区志茂3-33-5-101

(72)発明者 赤羽 宏

東京都北区志茂3-5-12

(72)発明者 岸上 正則

埼玉県深谷市大字東方3236

(72)発明者 椿 みゆき

千葉県千葉市美浜区磯辺7-33-10

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 2-アミノ-6-アルコキシプリンの製造法

(57)【要約】

【構成】核酸系抗ウイルス薬合成の重要中間体である2-アミノ-6-アルコキシプリンの工業的製造において、金属ナトリウムの代わりに金属低級アルコラートをを用い、アルコール類と2-アミノ-6-クロロプリンあるいは2-アミノプリン-6-イルトリメチルアンモニウムクロライドとを反応させることを特徴とする。

【効果】核酸系抗ウイルス薬の合成における、重要中間体である2-アミノ-6-アルコキシプリンを、安全、安価かつ高収率な工業的生産を可能とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式 (I)

【化1】 $R-OH$ (I)

(式中、Rは炭素数3以上のアルコキシアルキル基、炭素数4以上のアルキル基、あるいは置換または無置換ベンジル基を示す)で表されるアルコール類に、一般式 (I I)

【化2】 $R'-OM$ (I I)

(式中、 R' は炭素数3以下の低級アルキル基を示し、Mはナトリウムあるいはマグネシウムなどの金属を示す)で表される金属アルコラートを添加後、一般式 (I)のアルコール類との平衡関係として生成する一般式 (I I I)

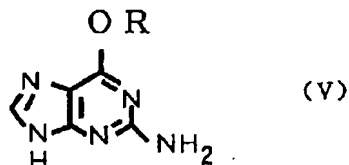
【化3】 $R'-OH$ (I I I)

(式中、 R' は炭素数3以下の低級アルキル基を示す)で表される低沸点の低級アルコールを優先的に蒸留あるいは濃縮溜去することにより生成する一般式 (I V)

【化4】 $R-OM$ (I V)

(式中、Rは炭素数3以上のアルコキシアルキル基、炭素数4以上のアルキル基、あるいは置換または無置換ベンジル基を示し、Mはナトリウムあるいはマグネシウムなどの金属を示す)で表される金属アルコラート誘導体に、2-アミノ-6-クロロプリンあるいは2-アミノプリン-6-イルトリメチルアンモニウムクロライドを作用させることを特徴とする一般式 (V)

【化5】



(式中、Rは炭素数3以上のアルコキシアルキル基、炭素数4以上のアルキル基、あるいは置換または無置換ベンジル基を示す)で表される2-アミノ-6-アルコキシプリンの製造法

【請求項2】一般式 (I)

【化6】 $R-OH$ (I)

(式中、Rは炭素数3以上のアルコキシアルキル基、炭素数4以上のアルキル基、あるいは置換または無置換ベンジル基を示す)で表されるアルコール類に、一般式 (I I)

【化7】 $R'-OM$ (I I)

(式中、 R' は炭素数3以下の低級アルキル基を示し、Mはナトリウムあるいはマグネシウムなどの金属を示す)で表される金属アルコラートを添加後、一般式 (I)のアルコール類との平衡関係として生成する一般式 (I I I)

【化8】 $R'-OH$ (I I I)

(式中、 R' は炭素数3以下の低級アルキル基を示す)

で表される低沸点の低級アルコールを優先的に蒸留あるいは濃縮溜去することにより生成する一般式 (I V)

【化9】 $R-OM$ (I V)

(式中、Rは炭素数3以上のアルコキシアルキル基、炭素数4以上のアルキル基、あるいは置換または無置換ベンジル基を示し、Mはナトリウムあるいはマグネシウムなどの金属を示す)で表される金属アルコラート誘導体の製造法

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明の目的は、核酸系抗ウイルス薬の合成 (Y. Hayashi and K. Narasaka, Chem. Lett., (1989), 793, Y. Ichikawa, A. Narita, A. Shiozawa, Y. Hayashi, and K. Narasaka, J. Chem. Soc., Chem. Commun., (1989), 1919, 特開平3-95165, J. Kjellberg and N. G. Johansson, Nucleosides & Nucleotides 8, 225 (1989)) における、重要中間体である2-アミノ-6-アルコキシプリンの工業的製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】アルコール類に、金属ナトリウムを作用させることにより生成する金属アルコラート類に、2-アミノ-6-クロロプリンあるいは2-アミノプリン-6-イルトリメチルアンモニウムクロライドを作用させることによる、2-アミノ-6-アルコキシプリンの合成法が知られている (J. Kjellberg and N. G. Johansson, Nucleosides & Nucleotides 8, 225 (1989), 特開昭61-109796)。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記反応を工業的に実施する場合、使用する金属ナトリウムの危険性の問題、並びに、消防法危険物第3類の取り扱いに適した非水系の加熱および冷却設備等の装置が必要とされ、汎用設備を用いた安全な工業的生産が困難であった。そこで、金属ナトリウムのような危険性を有する試薬を使用しない安全性の高い工業的製造法の開発が望まれている。

【0004】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するため、一般式 (I)

【化10】 $R-OH$ (I)

(式中、Rは炭素数3以上のアルコキシアルキル基、炭素数4以上のアルキル基、あるいは置換または無置換ベンジル基を示す)で表されるアルコール類に、金属ナトリウムの代わりに、一般式 (I I)

【化11】 $R'-OM$ (I I)

(式中、 R' は炭素数3以下の低級アルキル基を示し、Mはナトリウムあるいはマグネシウムなどの金属を示す)で表される安全な金属アルコラートを添加後、一般式 (I)のアルコール類との平衡関係として生成する一般式 (I I I)

【0005】

【化12】 $R'-OH$ (III)

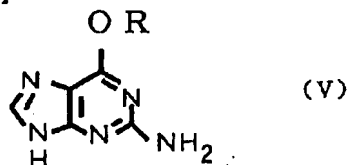
(式中、 R' は炭素数3以下の低級アルキル基を示す)で表される低沸点の低級アルコールを優先的に蒸留あるいは濃縮溜去することにより生成する一般式 (IV)

【化13】 $R-OM$ (IV)

(式中、 R は炭素数3以上のアルコキシアルキル基、炭素数4以上のアルキル基、あるいは置換または無置換ベンジル基を示し、 M はナトリウムあるいはマグネシウムなどの金属を示す)で表される金属アルコール類に、2-アミノ-6-クロロプリンあるいは2-アミノプリン-6-イルトリメチルアンモニウムクロライドを作用させることにより、目的とする一般式 (V)

【0006】

【化14】



(式中、 R は炭素数3以上のアルコキシアルキル基、炭素数4以上のアルキル基、あるいは置換または無置換ベンジル基を示す)で表される2-アミノ-6-アルコキシプリンを、汎用設備を用い、安全、安価かつ高収率で大量生産できることを見いだし、本発明を完成した。

【0007】本発明を詳細に説明すると R のアルコキシアルキル基とは炭素数3以上の、好ましくは3~10個の分岐してもよいアルコキシアルキル基が挙げられる。本法に於いては具体的に2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル等が挙げられる。又、炭素数4以上のアルキルとしては、好ましくは炭素数4~10のアルキル基であり分岐してもよいものであるが、具体的には、 n -ブチル、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル等が挙げられる。更に、置換ベンジル基としては芳香環上にメトキシ、 NO_2 、ハロゲン (F 、 Cl 、 Br 、 I) が置換されたものが挙げられる。

【0008】本発明を更に詳しく説明すると、一般式 (I) のアルコール類に一般式 (II) の金属アルコールを添加後、一般式 (I) のアルコール類との平衡関係で生成する一般式 (III) の低沸点の低級アルコールを優先的に蒸留あるいは濃縮溜去することにより、反応系内中には実質的に一般式 (II) の金属アルコールおよび一般式 (III) の低級アルコールはなく、生成した一般式 (V) の金属アルコール類に2-アミノ-6-クロロプリンあるいは2-アミノプリン-6-イルトリメチルアンモニウムクロライドを作用させることにより、目的とする一般式 (V) の2-アミノ-6-アルコキシプリンを高収率で得ることができる。

【0009】本製造法において、使用する一般式 (I) のアルコール類のモル比は、一般式 (II) の金属アルコールの1.0倍モル以上用いれば良く、好ましくは2.0倍モル以上あるいは溶媒を兼ねて使用するのが良い。

【0010】2-アミノ-6-クロロプリンあるいは2-アミノプリン-6-イルトリメチルアンモニウムクロライドの使用量は、一般式 (II) の金属アルコールとの関係で、どちらか一方を1.0モル倍以上使用すれば良い。通常、一般式 (II) の金属アルコールを1.0倍モル以上とするのが良く、好ましくは1.5倍モルから3.0倍モル程度である。

【0011】反応溶媒の種類としては、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素、ジメチルスルホキシド (DMSO)、 N 、 N -ジメチルホルムアミド (DMF)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (DMI) あるいはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素等々の反応に悪影響を及ぼさない非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくは本反応で使用する一般式 (I) のアルコール誘導体を使用するのが良い。

【0012】反応温度は $0^{\circ}C$ から溶媒の沸点までの範囲で使用できるが、好ましくは室温から溶媒の沸点の範囲である。

【0013】反応液中からの目的とする一般式 (V) の2-アミノ-6-アルコキシプリンの単離は、常法に従い、無機塩の除去、抽出、中和、濃縮、溜過、あるいはクロマトグラフィー等の操作を組み合わせ、簡単に単離することができる。

【0014】本発明で原料として使用される2-アミノ-6-クロロプリンを製造するには、文献記載の方法 (G.D.Daves, Jr., C.W.Noell, R.K.Robins, H.C.Koppel and A.G.Beaman, J.Am.Chem.Soc., 82, 2633 (1960)) に従えばよく、或いは、グアニンにオキシ塩化リンを作用させることにより2-アミノ-6-クロロプリンを製造することができる。又、2-アミノプリン-6-イルトリメチルアンモニウムクロライドを製造するには、文献記載の方法 (特開昭61-109796) に従えばよい。すなわち、2-アミノ-6-クロロプリンにトリメチルアミンを作用させることにより2-アミノプリン-6-イルトリメチルアンモニウムクロライドを製造することができる。

【0015】

【発明の効果】本発明の製造法を用いることにより、核酸系抗ウイルス薬の合成における、重要中間体である2-アミノ-6-アルコキシプリンを、安全、安価かつ高収率な工業的生産を可能とする。

【0016】

【実施例】以下実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれにより限定されるものではない。

【0017】実施例1

2-アミノ-6-(2-メトキシエトキシ)プリンの製造

ナトリウムメトキシド(210g、3.89mol)に2-メトキシエタノール(7300ml)を加えた後、還流を1時間行う。次いで、冷却後、減圧濃縮し、約2kgの2-メトキシエタノールを溜去する。得られた濃縮残液に2-アミノ-6-クロロプリン(311g、1.83mol)を加え、約3時間還流することにより反応を終了とする。

【0018】反応液を冷却後、約2規定塩酸(2000-3000ml)について活性炭(70g)を順次加え、室温で0.5時間攪拌する。活性炭を溜去後、水酸化ナトリウム溶液を加えて中和し、中和溶液を減圧濃縮および乾固する。得られた濃縮残渣に水(約7000g)を加え、室温で1時間懸濁させた後、析出している結晶を溜過、水洗いで減圧乾燥することにより目的とする2-アミノ-6-(2-メトキシエトキシ)プリン(352g、1.68mol、収率92%、mp203℃)を得る。

【0019】実施例2

2-アミノ-6-ブトキシプリンの製造

ナトリウムメトキシド(21.0g、0.389mol)にn-ブタノール(210ml)を加えた後、還流を1時間行う。冷却後、減圧濃縮、乾固する。得られた濃縮残渣にn-ブタノール(730ml)および2-アミノ-6-クロロプリン(31.1g、0.183mol)を加え、一夜還流をすることにより反応を終了とす

る。

【0020】反応液を冷却後、約4規定塩酸/ジオキサン溶液で中和し、析出した無機塩を溜去する。この溜液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィー精製(酢酸エチル/エタノール)することにより目的とする2-アミノ-6-ブトキシプリン(34.1g、0.165mol、収率90%、mp124℃)を得る。

【0021】実施例3

2-アミノ-6-ベンジルオキシプリンの製造

ナトリウムメトキシド(21.0g、0.389mol)にベンジルアルコール(210ml)を加えた後、約130℃の油浴上で1時間攪拌を行う。冷却後、減圧濃縮、乾固する。得られた濃縮残渣にベンジルアルコール(100ml)を添加後、攪拌下、2-アミノプリン-6-イルトリメチルアンモニウムクロライド(41.8g、0.183mol)/DMSO(200ml)を室温で滴下する。滴下後、室温で3時間攪拌することにより反応を終了とする。

【0022】反応液を氷(約600g)および1規定塩酸(約600ml)中に加え、pH1に調製後、イソプロピルエーテル/エチルエーテルの混合溶媒を用いて十分に抽出洗浄する。洗浄した水層を活性炭処理について活性炭溜去後、水酸化ナトリウム水溶液で中和、析出した結晶を溜過する。更に、得られた結晶を水および塩酸で溶解後、活性炭処理、中和、晶析操作について減圧乾燥することにより目的とする2-アミノ-6-ベンジルオキシプリン(38.9g、0.161mol、収率88%、mp201℃)を得る。

フロントページの続き

(72)発明者 菅野 佳和
埼玉県与野市上落合1039

(72)発明者 小川 裕
埼玉県南埼玉郡白岡町西7-1-49